

اثر برخی داروها بر روی پاسخهای اتونوم عضله صاف سمینال وزیکول خوکچه

دکتر حسن صدرايي*

چکیده:

انقباضات عضلات صاف سمینال وزیکول توسط فعالیت اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک کنترل می شود. با وجود نقش مهمی که این عضو در باروری دارد، توجه اندکی به مکانیسم انقباضات این عضله شده است. در این تحقیق اثر داروهای مختلف بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه هندی ناشی از تحریک عصبی نورآدرنالین و کارباکول بررسی گردیده است. آنروپین و پرازوسین به ترتیب در غلظت هایی که اثر کارباکول و نورآدرنالین را مهار می کنند هر کدام پاسخ تحریک عصبی را ۴۰٪ کاهش دادند. در حضور آنروپین و پرازوسین با هم، هنوز ۱۵٪ از پاسخ انقباضی نسبت به تحریک عصبی پابرجاست که نشان دهنده آزاد شدن نروترانسمیتر دیگری غیر از نورآدرنالین و استیل کولین است. ATP به نظر نمی رسد که این نروترانسمیتر دیگر باشد زیرا که ATP اگزوزن دارای اثرات مهاری بر روی پاسخهای ناشی از تحریک عصبی بود. برای مطالعه بیشتر سیستم نورآدرنرژیک، کلونیدین و یوهامبین و گوانتیدین بکار گرفته شد. کلونیدین به صورت وابسته به غلظت پاسخ ناشی از نورآدرنالین را مهار کرد ولی موجب تقویت انقباضات ناشی از تحریک عصبی شد. یوهامبین نیز اثرات کیفی مشابهی داشت و موجب بلوکه شدن پاسخ نورآدرنالین شد ولی پاسخ نسبت به تحریک عصبی را کاهش داد. این نتایج در مغایر با اثر بر روی سیستم آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی است که موجب مهار آزاد شدن نورآدرنالین می شود. اثرات مهاری کلونیدین و یوهامبین (در غلظتهای بالای بکار برده شده) می تواند در نتیجه عمل بر روی سیستم آدرنوسپتورهای پس سیناپسی باشد ولی مشخص نیست که چگونه کلونیدین موجب تقویت انقباضات ناشی از تحریک عصبی می شود. گوانتیدین به تدریج پاسخ نسبت به تحریک عصبی را مهار کرد در حالی که پاسخ نسبت به نورآدرنالین را افزایش داد. بنابراین می توان نتیجه گیری کرد که نورآدرنالین توسط یک سیستم فرآیند باز جذب از محل سیناپس برداشت می شود که توسط گوانتیدین مهار می گردد. علاوه بر این گوانتیدین موجب مهار آزاد شدن نورآدرنالین نیز می شود.

واژه های کلیدی: سمینال وزیکول، سیستم اتونوم، ATP، کلونیدین، یوهامبین

مقدمه:

عضلات صاف سمینال وزیکول خوکچه از یک لایه حلقوی داخلی و یک لایه طولی خارجی تشکیل شده اند. لایه داخلی عمده ترین قسمت عضلات صاف را تشکیل می دهد (۳). عضلات صاف توسط نرونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک منشأ گرفته از عصب هیپوگاستریک عصب گیری می شوند

سمینال وزیکول پستانداران کیسه ای است که دیواره آن از لایه مخاطی و عضلات صاف تشکیل شده است. ترشحات غدد ترشحی سمینال وزیکول قسمتی از مایع منی را تشکیل می دهد و نقش مهمی در باروری دارد. فعالیت این غدد اصولاً توسط آندروژن کنترل می شود (۱۴، ۴) ولی به فعالیت نرونی نیز پاسخ می دهند (۳۱)

*اسنادپار گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

شده است. درصد اثر مهارى آنتاگونیست‌های اختصاصی کلینرژیک و آدرنرژیک بر روی انقباضات ناشی از کارباکول، نورآدرنالین و تحریک عصبی تعیین کننده نقش نرونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک در انقباضات این عضله خواهد بود.

مواد و روشها:

خوکچه‌های هندی به وزن ۳۰۰-۵۰۰g تکثیر شده در دانشگاه لیدز نخاعی و سر آنها قطع می‌گردید. سپس عضله سمینال وزیکول به دقت ایزوله و در محلول McEwen's (به محلولها مراجعه شود) اکسیژن داده شده در دمای اتاق قرار داده شد. بافتهای همبند به دقت از هر عضله جدا گردید و سپس هر بافت در یک حمام بافت (organ bath) حاوی محلول McEwen's در دمای ۳۷°C که با ۵ درصد CO₂ در O₂ گازدهی می‌شد به ترانس دیوسر متصل و آویزان گردید. انقباضات ایزومتریک (تحت ۵/۰g وزن) ناشی از تحریک عصبی و یا دارو توسط ترانس دیوسر UF₁ دریافت و به دستگاه فیزیوگراف MX2 منتقل و بر روی کاغذ ثبت گردید. تحریک عصبی با روش Electrical field stimulation (EFS) و از طریق یک جفت الکترود پلاتینی موازی (به طول ۲ cm و فاصله ۵/۰ cm) در پالسهای الکتریکی مربعی (مدت تحریک ۵s، فرکانسی 10 Hz، پهنای پالس ۰/۱ ms و جریان خروجی ۱۸) با فواصل یک دقیقه انجام گرفت. داروها مستقیماً به درون محلول بافت تجویز گردیدند. نورآدرنالین، فنیل‌افرین و کارباکول با فواصل چهار دقیقه‌ای (سی ثانیه زمان تماس) در غلظت ۵×۱۰^{-۵}M بکار برده شد. در این غلظت، انقباض ایجاد شده بین ۸۰-۴۰٪ ماکزیمم انقباض تولید شده توسط هر آگونیست است. در مواردی که امکان داشت اثرات داروها به صورت تجمعی (Cumulative) بررسی گردید. اثر هر دارو بر روی انقباضات پس از ده دقیقه مجاورت با بافت سنجیده شد.

(۳۳،۲۱،۲۰،۱۹،۹،۷). علاوه بر این، حضور نرونهای دیگری از جمله نرونهای حاوی گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA)، پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIP)، نوروپپتید Y (NPY)، فاکتور آزاد کننده گاسترین (GRF)، ماده P- و انکفالین (۳۵،۳۲،۳۰،۲۹،۱۷،۱۶،۱۳،۸،۲) نیز در این بافت نشان داده شده است ولی اهمیت فیزیولوژیکی آنها هنوز روشن نیست. آدنوزین تری فسفات (ATP) و NPY به عنوان کو-ترانسمیتر نورآدرنالین در سمینال وزیکول معرفی شده‌اند (۳۴،۳۰،۱۸،۱۵).

آدرنوسپتورها پس سیناپسی عضلات صاف سمینال وزیکول از نوع α₁ است (۲۵،۲۴،۱۲،۱۱،۵،۱) ولی وجود β₂-آدرنوسپتور نیز گزارش شده است (۲۷،۱۰) در حالیکه مطالعات لیگاند باندینگ با کلونیدین محل اتصال از نوع β₂-آدرنوسپتور را در سمینال وزیکول رات نشان نداده است (۲۷).

کلینوسپتورها از نوع موسکارینی هستند (۲۲) ولی زیر رده آنها تعیین نشده است. آندروژن اثر تنظیمی منفی بر روی فعالیت آدرنوسپتورهای پس سیناپسی دارد (۲۸،۲۶،۱۰). ماهیت رسپتورهای پیش سیناپسی معلوم نیست ولی به نظر می‌رسد که β₂-آدرنوسپتور در سمینال وزیکول وجود ندارد. در این تحقیق اثرات داروهای مختلف بر روی پاسخ انقباضی سمینال وزیکول خوکچه ناشی از تحریک عصبی (EFS)، نورآدرنالین و کارباکول برای بررسی پاسخهای اتونومیک عضلات صاف سمینال وزیکول خوکچه مطالعه می‌گردد.

نورآدرنالین نورترانسمیتر نرونهای نورآدرنرژیک است. بنابراین نورآدرنالین آگروژن در مقایسه با تحریک عصبی می‌تواند نشان دهد که نقش نرونهای سمپاتیک در انقباضات ناشی از تحریک عصبی چه اندازه است. به همین ترتیب کارباکول به عنوان یک آگونیست پایدار رسپتورهای موسکارینی عضلات صاف سمینال وزیکول برای بررسی میزان نقش فعالیت پاراسمپاتیک در انقباضات عضلات صاف سمینال وزیکول انتخاب

نتایج:

تحریک عصبی با پارامترهای بکار برده شده موجب انقباض سریع سمینال و زیگول می‌گردد که ظرف پنج ثانیه به حداکثر خود می‌رسد. به دنبال قطع تحریک الکتریکی عضله سریعاً ریلاکس (relax) می‌شود. برخلاف تحریک عصبی انقباضات ناشی از نورآدرنالین و کارباکول کندتر به اوج می‌رسید (۹۰-۶۰ ثانیه) و معمولاً مدت طولانی‌تر (۲-۱ دقیقه) بعد از شستشوی دارو لازم بود تا عضله دوباره به حالت اول برگردد.

دیپوکائین ($1 \times 10^{-5} M - 3 \times 10^{-6} M$) به صورت وابسته به غلظت موجب کاهش پاسخ تحریک عصبی شد و در بالاترین غلظت در مدت کمتر از ۵ دقیقه انقباضات ناشی از تحریک عصبی را تا ۹۰٪ کاهش داد. دیپوکائین تا غلظت $1 \times 10^{-4} M$ هم تأثیری بر روی انقباضات ناشی از نورآدرنالین و کارباکول نداشت در حالی که در غلظت $3 \times 10^{-5} M$ پاسخ تحریک عصبی را از $48 \pm 2/8$ به $12 \pm 3/3$ کاهش داد ($n=6$). بر خلاف دیپوکائین، لیدوکائین ($1 \times 10^{-4} M$) مختصراً پاسخ عصبی را کاهش داد ولی موجب بروز انقباضات خود بخودی در عضله گردید که سنجش اثرات مهار لیدوکائین را مشکل می‌نمود. اثرات آنتاگونیست رسپتورهای موسکارینی، آتروپین و آنتاگونیست α_1 آدرنوسپتور، پرازوسین نیز بررسی شد. آتروپین ($5 \times 10^{-7} M - 2 \times 10^{-9} M$) و پرازوسین ($5 \times 10^{-6} M - 25 \times 10^{-8} M$) به صورت وابسته به غلظت به ترتیب موجب مهار پاسخ انقباضی کارباکول و فنیل‌افرین شدند ($n=6$). آتروپین و پرازوسین در غلظتهایی که پاسخهای ناشی از کارباکول و نورآدرنالین را کاملاً مهار کردند هر کدام موجب ۴۰٪ مهار تحریک عصبی شدند. در حضور آتروپین و پرازوسین با هم هنوز ۱۵٪ پاسخ انقباضی بافت نسبت به تحریک عصبی باقی است. برای تعیین نقش β_1 و β_2 آدرنوسپتور، کلونیدین، یوهامبین و ایزوپرانالین بکار گرفته شد و اثرات آنها با ATP مقایسه گردید زیرا پیشنهاد شده است که ATP

آزمایش بر روی هر بافت به موازات یک بافت کنترل از همان حیوان انجام گرفت و به جای دارو معادل حجمی vehicle به حمام بافت اضافه گردید (۲۳).

دارو و محلولها:

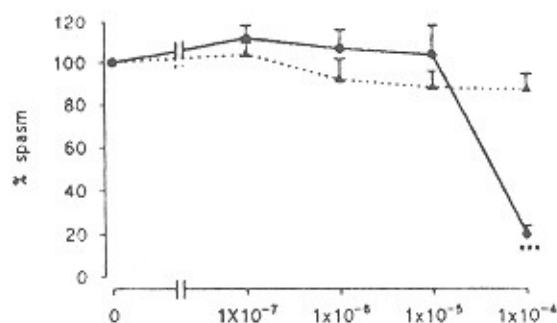
محلول McEwen's حاوی مواد زیر (mM): $NaCl=130$ ، $NaHCO_3=25$ ، $NaH_2PO_4=1/2$ ، $CaCl_2=2/2$ ، $KCl=5/6$ ، گلوکز=۱۱ و ساکارز=۱۳ در آب دوبار تقطیر تهیه گردید.

داروهای زیر در این مطالعه بکار رفت: نورآدرنالین بی‌تارتريت، کارباکول کلرید، فنیل‌افرین کلرید، کلونیدین هیدروکلرید، یوهامبین هیدروکلرید، پرازوسین هیدروکلرید، ایزوپرانالین، همی سولفات، پروپرانولول، هیدروکلرید، آتروپین سولفات، دیپوکائین هیدروکلرید، لیدوکائین هیدروکلرید، گوانتیدین منوسولفات و نمک دی سدیم آدنوزین تری فسفات (ATP). پرازوسین و یوهامبین ابتدا در ۷۰٪ اتانول حل گردیدند و با محلول McEwen's رقیق شدند. داروهای دیگر ابتدا در آب دوبار تقطیر حل و سپس با محلول McEwen's رقیق شدند. کلیه مواد و داروها از شرکت سیگمای انگلستان خریداری شدند.

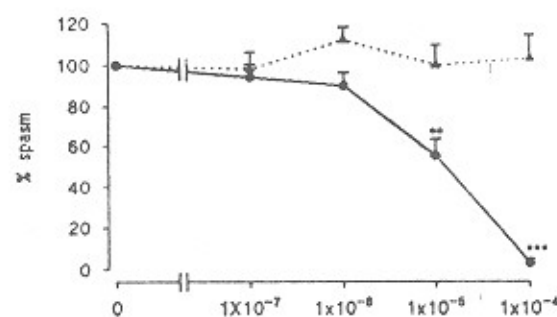
اندازه‌گیری انقباضات و آنالیز آماری:

انقباضات بر اساس حداکثر ارتفاع دامنه ثبت شده در طول مدت تحریک برای هر انقباض اندازه‌گیری و بر حسب گرم تانسین ایجاد شده و یا درصد پاسخ قبل از تجویز دارو بیان گردید. میانگین و خطای انحراف معیار (SE) برای هر گروه از نتایج محاسبه و مقایسه درون گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و مقایسه بین گروهی با استفاده از روش آماری Unpaired Student's t-test انجام گرفت. اختلافاتی که در آن مقدار $P < 0.05$ بود معنی‌دار در نظر گرفته شد.

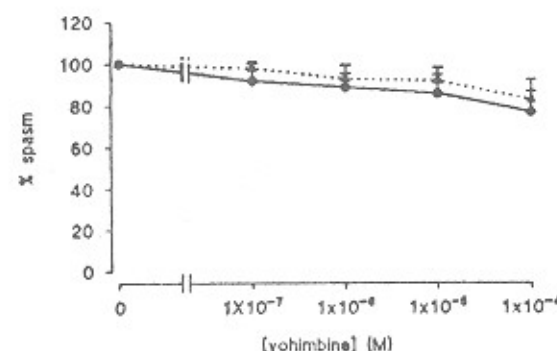
(a) EFS



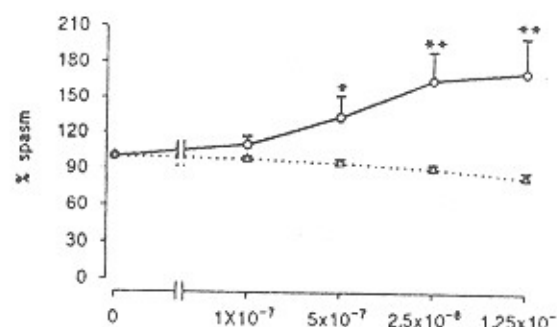
(b) NA



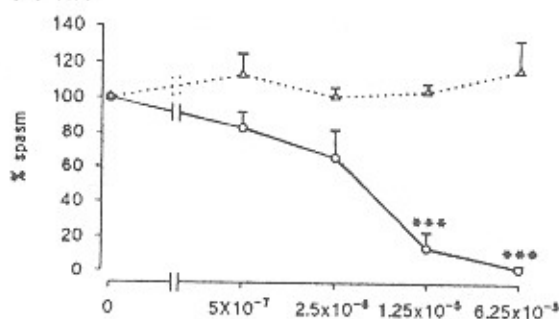
(c) CAR



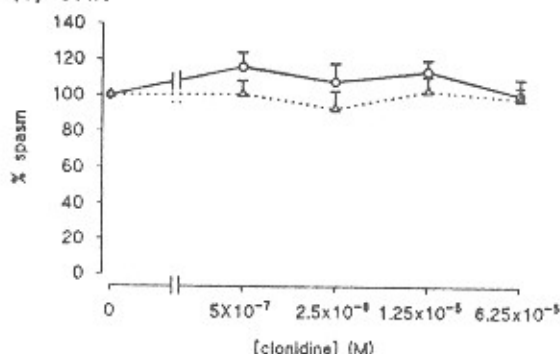
(a) EFS



(b) NA

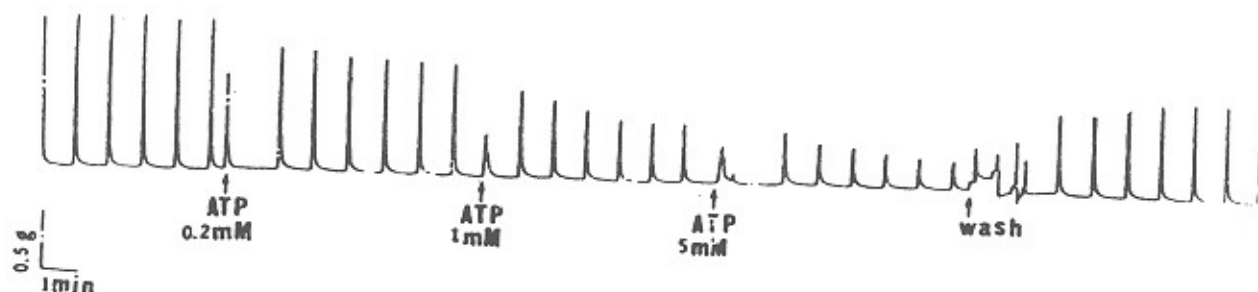


(c) CAR



نمودار شماره ۲: اثر یوهامبین بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از (a) تحریک عصبی (EFS)، فرکانس ۱۰ Hz، مدت تحریک ۵s، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱۰A، (b) نورآدرنالین (NA، ۵x10^{-۵}M، n=۶)، و (c) کارباکول (CAR، ۵x10^{-۵}M، n=۶). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان دهنده خطای معیار (SE). خط نقطه چین انقباضات بافتی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ گونه تغییرات معنی‌داری از لحاظ آماری در پاسخ بافت‌های شاهد وجود ندارد (ANOVA). (**P<0.01, ***P<0.001, (t-test)).

نمودار شماره ۱: اثر کلونیدین بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از (A) تحریک عصبی (EFS)، فرکانس ۱۰ Hz، مدت تحریک ۵s، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱۰A، (b) نورآدرنالین (NA، ۵x10^{-۵}M، n=۶) و (c) کارباکول (CAR، ۵x10^{-۵}M، n=۶). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان دهنده خطای معیار (SE) است (n=۶). خط نقطه چین انقباضات بافتی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. نوسانات مشاهده شده در بافت‌های کنترل از نقطه نظر آماری معنی‌دار نیست (ANOVA). (*P<0.05, **P<0.001, ***P<0.001, (t-test)).



نمودار شماره ۳: اثر انقباضی و مهاری ATP را بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه در نتیجه تحریک عصبی (EFS، فرکانسی ۱۰ Hz، مدت تحریک ۵ s، پهنای پالس ۱ ms و جریان خروجی ۱۵۰ μA). ATP به صورت تجمعی به بافت اضافه گردیده است. اثر تاکی فلاکسی بر روی انقباضات ناشی از ATP قابل مشاهده است.

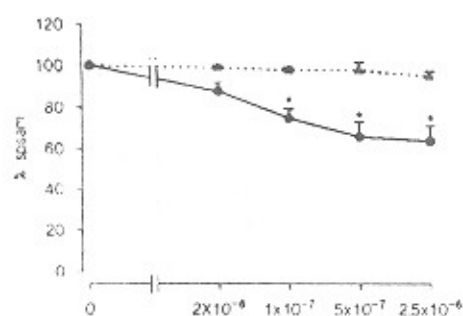
نرونهاي نورآدرنژیک، گوانتیدین، ($1 \times 10^{-6} M$) تا ($1 \times 10^{-5} M$) به صورت وابسته به غلظت موجب مهار پاسخ تحریک عصبی شد ولی در بالاترین غلظت بکار برده شد گوانتیدین نیز موجب ایجاد انقباضات نامنظم خود بخودی در بافت گردید که سنجش کمی اثر مهاری را مشکل می ساخت. در غلظتهای 1×10^{-5} تا $3 \times 10^{-2} M$ گوانتیدین به صورت وابسته به غلظت اثرات انقباضی نورآدرنالین را تقویت کرد.

افزودن تجمعی ATP ($5 \times 10^{-3} M$ تا $1 \times 10^{-5} M$) در فواصل ۷ دقیقه ای موجب انقباض کوتاه بافت گردید که با افزودن متوالی از دامنه انقباضات کاسته می شد (نمودار شماره ۳). با افزودن غلظتهای مختلف ATP به صورت تک دوز مجزا می توان از این اثر تاکی فلاکسی اجتناب نمود و در این صورت ATP به صورت وابسته به غلظت موجب انقباض عضله صاف سمینال وزیکول می گردید. پاسخ انقباضی ATP نسبتاً سریع و ظرف ۱۵-۱۰ ثانیه به اوج می رسید و بدون شستن حدود یک دقیقه بعد مجدداً به حالت قبل از انقباض برمی گشت. وقتی که ATP ($5 \times 10^{-3} M$ تا $2 \times 10^{-2} M$) به صورت

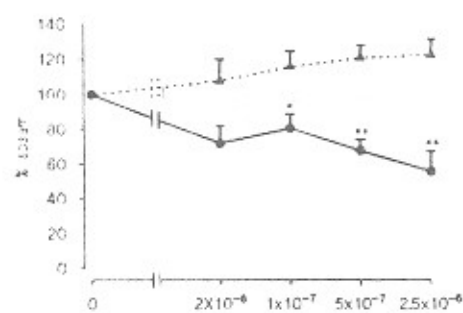
احتمالاً یک کو-ترانسسمیتر نورآدرنالین در سمینال وزیکول خوکچه است (۱۸، ۱۵). در غلظتهای 1×10^{-7} تا $1/25 \times 10^{-5} M$ کلونیدین هیچ اثر مهاری بر روی تحریک عصبی نداشت در واقع کلونیدین موجب تقویت انقباض ناشی از تحریک عصبی شد (نمودار شماره ۱۵). بر عکس، کلونیدین ($6/25 \times 10^{-5} M$ تا $5 \times 10^{-7} M$) پاسخ انقباضی نورآدرنالین را مهار کرد بدون این که اثر محسوسی بر پاسخ کارباکول داشته باشد (نمودار شماره ۱۵b,c). در حضور آتروپین ($5 \times 10^{-4} M$) و پرازوسین ($1 \times 10^{-7} M$) (غلظتهایی که پاسخ کارباکول و فنیل افرین را ۱۰۰٪ مهار می کنند) کلونیدین همچنان پاسخ عصبی را تقویت کرد.

یوهامبین ($1 \times 10^{-6} M$ تا $1 \times 10^{-5} M$) پاسخ انقباضی ناشی از تحریک عصبی و نورآدرنالین را بدون این که تأثیر به سزائی بر روی پاسخ انقباضی کارباکول داشته باشد کاهش داد. در بالاترین غلظت استفاده شده پاسخ نورآدرنالین ۱۰۰٪ مهار شد در حالی که پاسخ نسبت به تحریک عصبی به $4 \pm 20\%$ پاسخ قبل از تجویز یوهامبین تقلیل داده شد ($n=6$ ، نمودار شماره ۲). بلوکه کننده

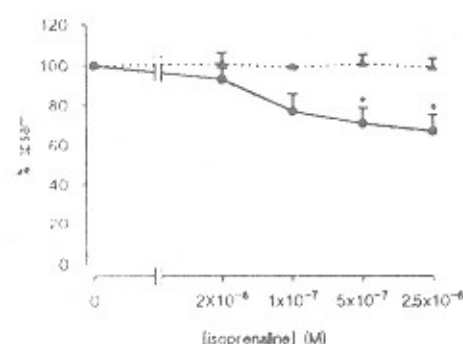
(a) EFS



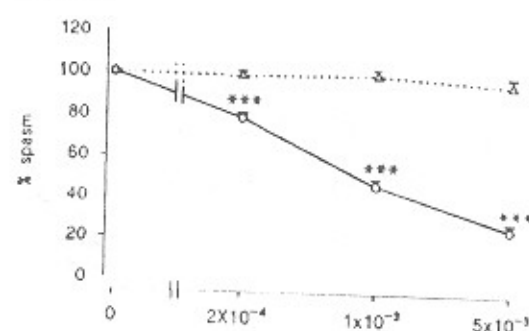
(b) PHE



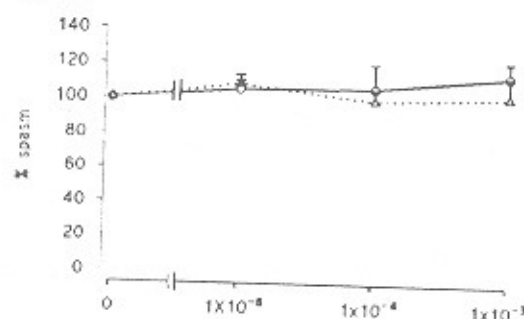
(c) CAR



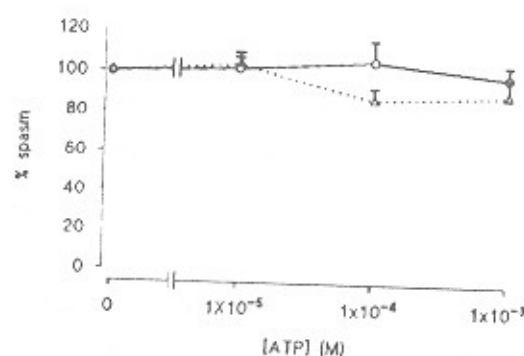
(a) EFS



(b) NA



(b) CAR



نمودار شماره ۵: اثر ایزوپرنالین بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از (a) تحریک عصبی (EFS)، فرکانس ۱۰ Hz، مدت تحریک ۵s، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱۰ Hz، (b) فنیل افرین (PHE، 5×10^{-5} M، $n=6$) و (c) کارباکول (CAR، 5×10^{-5} M، $n=6$). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان دهنده خطای معیار (SE) است. خط نقطه چین انقباضات بافت‌هایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ گونه تغییرات معنی‌داری از لحاظ آماری در پاسخ یافته‌های شاهد وجود ندارد (ANOVA) $^{**}P<0.01$ ، $^{*}P<0.05$ (t-test).

نمودار شماره ۴: اثر ATP بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از (a) تحریک عصبی (EFS)، فرکانس ۱۰ Hz، مدت تحریک ۵s، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱۰ Hz، (b) نورآدرنالین (NA، 5×10^{-5} M، $n=6$) و (c) کارباکول (CAR، 5×10^{-5} M، $n=6$). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان دهنده خطای معیار (SE) است. خط نقطه چین انقباضات بافت‌هایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ گونه تغییرات معنی‌داری از لحاظ آماری در پاسخ یافته‌های شاهد وجود ندارد (ANOVA) $^{***}P<0.001$ (t-test).

تجمعی اضافه می شد به صورت وابسته به غلظت موجب افت پاسخ ناشی از تحریک عصبی گردید ($26 \pm 3\%$ کنترل، $n=6$ ، نمودار شماره ۴a). ATP تا غلظت $1 \times 10^{-3} M$ تأثیری بر روی پاسخ نورآدرنالین و کارباکول نداشت (نمودار شماره ۴b,c).

آگونیست β آدرنوسپتور، ایزوپرانالین، اثر اسپاسمی بر روی سمینال و زیکول خوکچه نداشت ولی در غلظتهای 2×10^{-8} تا $2/5 \times 10^{-6} M$ بتدریج پاسخ تحریک عصبی را مهار کرد. در غلظت $2/5 \times 10^{-6} M$ اثر مهارى به حداکثر رسید ($64 \pm 7\%$ ، $n=6$) غلظتهای بالاتر ایزوپرانالین ($1 \times 10^{-5} M$) موجب معکوس شدن اثر مهارى گردید (نمودار شماره ۵). به همین ترتیب ایزوپرانالین ($2/5 \times 10^{-6} M$ تا 2×10^{-8}) پاسخهای اسپاسمی ناشی از فیل افرین و کارباکول را به ترتیب به $56 \pm 12\%$ ($n=5$) و $67 \pm 8\%$ ($n=5$) میزان قبل از تجویز دارو تقلیل داد (نمودار شماره ۵b,c). پروپرانولول ($1 \times 10^{-7} M$) هیچ گونه اثری بر روی تانسین پایه یا پاسخ تحریک عصبی نداشت ولی در غلظت $5 \times 10^{-7} M$ اثر مهارى ایزوپرانالین را کاملاً بلوکه کرد.

بحث:

هدف این تحقیق بررسی اثرات داروهایی است که بر روی نرونهاى اتونومیک سمینال و زیکول خوکچه تأثیر می گذارند. برای این منظور اثر این داروها بر روی تحریک عصبی با اسپاسموژنهای آگزوژن نورآدرنالین و کارباکول مقایسه گردید. برای تحریک عصبی روش electrical field stimulation بکار گرفته شد و مطالعات مقدماتی از پارامترهای مختلف تحریک الکتریکی برای انتخاب مناسبترین پارامترهای تحریکی که بتواند بدون تحریک مستقیم عضله نرونها را تحریک کند به عمل آمد. برای تأیید این منظور از بی حس کننده موضعی استفاده گردید. لیدوکائین به علت ایجاد انقباضات خود بخودی داروی مناسب برای این منظور نبود، بنابراین

دیپوکائین که فاقد خواص تقویت انقباضات خود بخودی است به کار گرفته شد. دیپوکائین در غلظتهای انتخابی که هیچ گونه اثر مهارى بر روی انقباضات ناشی از نورآدرنالین و کارباکول نداشت توانست پاسخ تحریک عصبی (با پارامترهای ذکر شده در بخش روشها) را 100% مهار کند و این مؤید این است که در این حالت نرونها بدون تحریک مستقیم عضله صاف تحریک می شوند.

بر خلاف سمینال و زیکول رات (۲۳)، ATP ابتدا اثر انقباضی بر روی سمینال و زیکول خوکچه دارد و سپس اثر مهارى آن ظاهر می شود. این اثرات انقباضی ATP وابسته به غلظت است ولی با تماس مستمر سریعاً تاکی فلاکسی رخ می دهد. به هر حال از آنجا که ATP توانایی انقباضی بر روی عضله صاف سمینال و زیکول دارد این می تواند دلیلی بر تأیید کوترانسمیتر بودن آن در سمینال و زیکول باشد زیرا همانطور که در مقدمه گفته شد شواهدی بر کو-ترانسمیتر بودن ATP با نورآدرنالین در سمینال و زیکول وجود دارد. اثرات مهارى ATP بر روی تحریک عصبی، وابسته به غلظت است (نمودار شماره ۴) ولی اثر بسزایی بر روی انقباضات نورآدرنالین و کارباکول نداشت. توضیحات متفاوتی می توان برای این اثرات ATP ارائه داد. اولین توضیح این است که فرض کنیم ATP آندوژن که معمولاً از نرونها آزاد می شود رسپتورهای پورینورژیک پس سیناپسی که مسئول عمل انقباضی هستند را تحریک می کند و موجب انقباض بافت می شود. از آنجا که غلظت ATP در مایع بافت بالاست ممکن است موجب تاکی فلاکسی رسپتورها شود. مثلاً (Meldrum & Burnstock (1985 و Walli & Greenidage (1989) گزارش کرده اند که انقباض اولیه سریع ناشی از تحریک عصبی سمینال و زیکول رات و خوکچه با در معرض گرفتن بافت به ATP α ، β -methylene از بین می رود. این آگونیست پایدار پورینوسپتور ابتدا موجب انقباض و سپس تاکی فلاکسی

پورینوسپتورها می‌شود. بر این اساس ATP اگزوزن همانند methylene ATP، α ، β عمل کرده و انقباضات ناشی از آزاد شدن ATP در نتیجه تحریک عصبی را از بین می‌برد. به هر حال احتمال این فرضیه نسبتاً ضعیف است زیرا آزمایشهای ما با پرازوسین و آتروپین نشان می‌دهد که نورآدرنالین و استیل کولین با هم مسئول بیش از ۷۰٪ انقباضات ناشی از تحریک عصبی هستند و نقش انقباضی ATP نمی‌تواند بیش از ۱۵٪ باشد. توضیح دوم این است که ATP و یا یکی از متابولیت‌های آن (مثلاً آدنوزین) دارای اثرات مهاری از طریق رسپتورهای پس سیناپسی باشند. اگر چه این فرضیه می‌تواند اثر مهاری ATP را به خوبی توجیه نماید ولی جوابگوی اثر انقباضی آن نیست و رسپتور پس سیناپسی دیگری باید برای توجیه اثر انقباضی در نظر گرفته شود. علاوه بر این از آنجا که ATP اگزوزن اثر مهاری بر روی انقباضات ناشی از نورآدرنالین و کارباکول نداشت احتمال وجود رسپتور مهاری پس سیناپسی ضعیف به نظر می‌رسد. پیشنهاد دیگر این است که با توجه به اثر مهاری انتخابی ATP اگزوزن بر روی تحریک عصبی، احتمال وجود یک مکانیسم مهاری پیش سیناپسی بیشتر است. در این صورت ATP اگزوزن و یا متابولیت‌های آن از طریق پورینوسپتورهای واقع بر غشاء نرونی آزاد شدن نروترانسمیترهای ناشی از تحریک عصبی را کاهش می‌دهد.

تقویت پاسخ تحریک عصبی سمینال وزیکول توسط کلونیدین غیرمنتظره بود. همانطور که آزمایشهای پرازوسین و گوانتیدین نشان می‌دهد این بافت غنی از نرونهای نورآدرنژیک است و α_2 آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی نقش تنظیمی مهمی در کنترل آزاد شدن نورآدرنالین از این نرونها دارند. پس انتظار می‌رفت که کلونیدین پاسخ ناشی از تحریک عصبی را کاهش دهد. علاوه بر این کلونیدین اثر انقباضی نورآدرنالین اگزوزن را نیز مهار کرد که می‌تواند ناشی از آنتاگونیسم

α_1 آدرنوسپتورهای پس سیناپسی باشد. پس انتظار اثر مهاری تحریک عصبی از این طریق نیز هست. کلونیدین دارای اثر تقویت انقباضی بر روی سمینال وزیکول رات نیز هست (۲۳) و همانگونه که برای این اثر کلونیدین در سمینال وزیکول رات پیش بینی شده است اثر تقویتی کلونیدین می‌تواند ناشی از نوعی تداخل با نروترانسمیترهای آزاد شده دیگر باشد زیرا این اثر تقویتی در حضور آتروپین و پرازوسین همچنان وجود دارد. یوهامین هم کمک چندان به شناسائی و حضور α_2 آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی در سمینال وزیکول خوکچه نکرد زیرا یوهامین در غلظت انتخابی نتوانست پاسخ ناشی از تحریک عصبی را آن چنان که انتظار می‌رفت مهار کند. اثر مهاری یوهامین در غلظتهایی ظاهر شد که یوهامین اثر مهاری بر روی پاسخ انقباضی نور آدرنالین اگزوزن داشت. گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد در غلظتهای بالا یوهامین قادر به مهار α_1 آدرنوسپتورهای پس سیناپسی است (۲۸، ۱). عمل مهاری ایزوپرانالین (ایزو پروتونول) بر روی عضله صاف سمینال وزیکول ناشی از آنتاگونیسم فیزیولوژیکی است. این دارو از طریق فعال کردن β_2 آدرنوسپتورها اثرات انقباضی ناشی از تحریک عصبی، کارباکول و آگونیست α_1 آدرنوسپتور (فنیل‌افرین) را کاهش داد، زیرا پروپرانولول توانست در غلظتهایی که هیچ تأثیری بر روی پاسخهای انقباضی نداشت اثر مهاری ایزوپرانالین را بلوکه کند. ایزوپرانالین در غلظتهای بالاتر موجب تحریک α_1 آدرنوسپتورهای پس سیناپسی می‌گردد و به همین دلیل اثرات مهاری آن معکوس می‌شد.

گوانتیدین بتدریج پاسخ نسبت به تحریک عصبی را مهار کرد در حالی که پاسخ نسبت به نورآدرنالین را افزایش داد. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نورآدرنالین توسط یک سیستم فرآیند باز جذب از محل سیناپس برداشت می‌شود که توسط گوانتیدین مهار

کنترل آزاد شدن نورآدرنالین از نرونها در این بافت یافت نشد. نقش β آدرنوسپتورها قطعاً مهاری است ولی عملکرد فیزیولوژیک آنها مشخص نیست. اگر چه ATP به عنوان یک کو-ترانسمیتر نورآدرنالین در عضله صاف سمینال وزیکول معرفی شده است ولی شواهد موجود در این آزمایشهای بیانگر آن است که ATP احتمالاً بیشتر نقش تنظیمی در آزاد شدن نوروترانسمیترهای دیگر دارد و یا ممکن است خود دارای عملکرد مستقل بر روی سمینال وزیکول کوچک باشد.

می‌گردد. علاوه بر این گواتیدین موجب مهار آزاد شدن نور آدرنالین نیز می‌شود.

این تحقیق نشان می‌دهد که سمینال وزیکول کوچک عمده‌تاً توسط نرونهاي نورآدرنرژیک و کلینرژیک عصب‌گیری شده‌اند و نوروترانسمیتر آنها به ترتیب بر روی α_1 آدرنوسپتورها و کلینوسپتورهای موسکارینی عمل کرده موجب انقباض عضله صاف می‌شوند. هر چند که اهمیت نرونهاي نورآدرنرژیک در انقباضات عضله صاف سمینال وزیکول واضح است ولی شواهد مبنی بر نقش α_2 آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی در

References:

- 1- Adenekan OO. Evidence for α_1 -adrenoceptor subtype predominance in the rat seminal vesicle. J Pharm Pharmacol, 41: 277-8, 1989.
- 2- Alm P.; Alumets J.; Hakanson R.; Owman CH.; et al. Origin and distribution of VIP nerves in the genito-urinary tract. Cell Tissue Res, 205: 337-47, 1980.
- 3- Al-Zuhair A.; Gosling JA.; Dixon JS. Observation on the structure and autonomic innervation of the guinea pig seminal vesicle and ductus deferens. J Anat, 120: 81-93, 1975.
- 4- Aumuller G.; Seitze J. Immunoelectrone microscopic evidence for different compartments in the secretory vacuoles of the rat seminal vesicle. Histochem J, 18: 15-23, 1986.
- 5- Castelli M.; Genedani S. Phentolamine inhibition of rat seminal vesicle responses to dopamine-mimetic drugs: α -adrenoceptor implication or lack of specificity. J Pharm Pharmacol, 34: 331-3, 1989.
- 6- Castelli M.; Rossi T.; Baggio G.; Bertoline A.; et al. Characterization of the contractile activity of dopamin on the rat isolated seminal vesicle. Pharmacol Res Com, 17: 351-9, 1985.
- 7- Clementti F.; Naimazada KM.; Mantegazza P. Study of the nerve ending in the vas deferens and seminal vesicle of the guinea-pig. Int J Neuropharmacol, 8: 399-403, 1969.
- 8- Erdo SL.; Nemet L.; Szporony L. The occurrence of GABA in vas deferens, prostate, epididymis, seminal vesicle and testicle of rat. Acta Biol Hung, 34: 435-547, 1983.
- 9- Falck B.; Owman C.; Sjostrand NO. Peripherally located adrenergic neurones innervating the vas deferens and the seminal vesicle of the guinea-pig. Experientia, 21: 98-100, 1965.
- 10- Fukase H. Inverse regulation of α_1 - and β -adrenergic receptors by androgen in membrane of rat seminal vesicle. St Marianna Med J, 18: 422-8, 1990.
- 11- Gokhale SD.; Sharif SI. Post junctional α -adrenoceptor subtype in the rat isolated seminal vesicle. Br J Pharmacol, 80: 465, 1983.

- 12- Hib J.; Ponzio P.; Vilasr O. Effects of autonomic drugs on contraction of rat seminal vesicle. *J Reprod Fertil*, 70: 197-202, 1984.
- 13- Lange W.; Unger J. Peptidergic innervation within the prostate gland and seminal vesicle. *Urol Res*, 18: 337-40, 1990.
- 14- Mann T.; Lutwake-mann C. Male reproductive function and semen. New York: Springer-Verlag, 171-93, 1981.
- 15- Meldrum LA.; Burnstock G. Evidence that ATP involved as a co-transmitter in the hypogastric nerve supplying the seminal vesicle of guinea pig. *Eur J Pharmacol*, 110: 363-6, 1985.
- 16- Moss HE.; Crowe R.; Burnstock G. The seminal vesicle in eight and 16 week streptozotocin-induced diabetic rats: Adrenergic, cholinergic and peptidergic innervation. *J Urol*, 138: 1273-8, 1987.
- 17- Napoleone P.; Bronzetti E.; Cavallotti C.; Amenta F. Predominant epithelial localization of type A δ -aminobutyric acid receptor sites within rat seminal vesicle and prostate glands. *Pharmacol*, 41: 49-56, 1990.
- 18- Nakanishi H.; Takeda H. The possible role of adenosine triphosphate in chemical transmission between the hypogastric nerve terminal and seminal vesicle in the guinea pig. *Jpn J Pharmacol*, 23: 479-90, 1973.
- 19- Nimzada MK. Response of the guinea-pig isolated seminal vesicle to stimulation of the hypogastric nerve. *Med Pharmacol Exp*, 15: 561-7, 1966.
- 20- Ohkawa H. Further evidence for the cholinergic and adrenergic mechanisms in the isolated hypogastric nerve-seminal vesicle preparation of the guinea-pig. *Bull Yamaguchi Med Sch*, 20: 73-84, 1973.
- 21- Ohkawa H. Evidence for adrenergic transmission in the circular smooth muscle of the guinea pig seminal vesicle. *Tohoku J Exp Med*, 134: 141-58, 1981.
- 22- Picarelli ZP.; Valle JR. Hormonal regulation of rat seminal vesicle sensitivity to adrenaline, noradrenaline and acetyl- β -methylcholine. *Br J Pharmacol*, 35: 468-75, 1969.
- 23- Sadraei H.; Large BG.; Hughes IF. Mechanism involved in electrically induced response of rat seminal vesicle. *J Pharm Pharmacol*, 47: 665-8, 1995.
- 24- Sharif SI.; Gokhale SD. Pharmacological evaluation of the rat seminal vesicle preparation. *J Pharm Pharmacol*, 15: 65-75, 1986.
- 25- Sharif SI.; Gokhale SD.; Chandranath SI. Pharmacological characterisation of the post-junctional α_1 -adrenoceptors of the rat isolated seminal vesicle. *Naunyn-schmiedeberg Arch Pharmacol*, 341: 425-31, 1990.
- 26- Shima S. Effects of androgen on α - and β -adrenergic receptors in membranes from the rat seminal vesicle. *Biochem Biophys Acta*, 1175: 123-7, 1992.
- 27- Shima S. Characterization of adrenergic receptors in membrane from rat seminal vesicle. *Jpn J Pharmacol*, 61: 87-92, 1993.
- 28- Shima H.; Tsuji M.; Young P.; Cunha GR. Postnatal growth of mouse seminal vesicle is dependent on 5- α dihydrotestosterone. *Endocrinology*, 127: 3222-33, 1990.
- 29- Stjernquist M.; Hakanson R.; Leander S.; Owman CH.; et al. Immunohistochemical localization of substance P, VIP, and gastrin releasing peptide in vas deferens and seminal vesicle, and the effect of these and eight other neuropeptides on resting tension and neurally evoked contractile activity. *Regul Pept*, 7: 67-86, 1983.

- 30- Stjernquist M.; Owman CH.; Sjöberg N-O.; Sundler F. Coexistence and cooperation between neuropeptide Y and norepinephrine in nerve fibres of guinea pig vas deferens and seminal vesicle. *Biol Reprod*, 36: 149-55, 1987.
- 31- Terasaki T.; Kojima M.; Kitamori T.; Yuri k.; et al. A continuous sampling model of seminal fluid in rat. *Tohoku J Exp Med*, 153: 359-96, 1987.
- 32- Vaalasti A.; Ilinoila I.; Hervonen A. Immunohistochemical demonstration of VIP, Met and Leu-enkephalin immuno-reactive nerve fibres in the human prostate and seminal vesicles. *Histochemistry*, 66: 89-98, 1980.
- 33- Wakade AR.; Kirpekar SM. Chemical and histochemical studies on the sympathetic innervation of the vas deferens and the seminal vesicle of the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther*, 178: 432-41, 1971.
- 34- Wali FA.; Greenidge E. Evidence that ATP and noradrenaline are released during electrical field stimulation of the rat isolated seminal vesicle. *Pharmacol Res*, 21: 397-404, 1989.
- 35- Yuri K. Immunohistochemical and enzyme histochemical localization of peptidergic aminergic and cholinergic nerve fibres in the rat seminal vesicle. *J Urol*, 143: 194-8, 1990.